

Int. Cl.: C07D/A61K

No. 433.018

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED

RESIDENCIA: Henrietta House, Henrietta Place, LON

DON W.l., Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN

NUEVO DERIVADO DE OXAZOL.

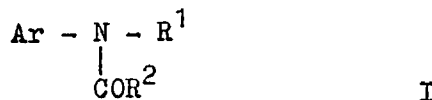
Prioridad: Patente británica n.º 58351/73 del 17-12-1973

IN.-

1 Esta invención se refiere a compuestos químicos hete-
rocíclicos y, más especialmente, a ciertos nuevos derivados
de oxazol que poseen actividad farmacológica y/o son útiles
5 como intermediarios en la preparación de estos compuestos
activos. La invención también incluye procedimientos para
preparar los compuestos de la misma. Además, la invención in-
cluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas
que contienen los compuestos farmacológicamente activos y
los métodos de tratamientos de animales, incluidos los seres
10 humanos, que consisten en administrarles una dosis efectiva
del compuesto o compuestos o de las composiciones farmacéuti-
cas que contienen el compuesto o compuestos activos.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos
derivados de oxazol de fórmula:

15



20

donde Ar representa un grupo oxazol opcionalmente sustituido,
estando el grupo acilamino $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ unido a la posición 2,
o 5 del mismo; R^1 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino
 C_{3-6} , alcoxialquilo C_{2-6} , carboxialquilo C_{2-6} , haloalquilo
 C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil(C_{3-10})-alquilo(C_{1-6}),
fenil-alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido o fenil-alque-
nilo(C_{2-6}) opcionalmente sustituido; y R^2 es alquilo C_{1-8} ,
haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , ciclo-
alquil(C_{3-10})-alquilo(C_{1-6}), fenilo opcionalmente sustituido,
fenil-alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido o fenil-alqueni-
lo(C_{2-6}) opcionalmente sustituido; o R^1 y R^2 unidos forman un
anillo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo.

25

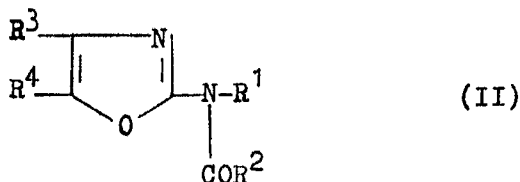
30

El núcleo de oxazol puede estar sustituido en una o en
las dos posiciones disponibles con un grupo seleccionado en-

1 tre formilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo
C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, aciloxialquilo C₃₋₆ o un grupo fe-
5 nilo opcionalmente sustituido. Las posiciones existentes en
el anillo de oxazol son los dos átomos de carbono no sustitui-
dos por el grupo acilamino.

Los compuestos donde el grupo acilamino-NR¹COR² está
unido a la posición 2 del núcleo de oxazol son preferidos des-
de el punto de vista de su facilidad de preparación.

10 Una clase especialmente preferida de compuestos según
esta invención son los de fórmula:



15 donde R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxialquilo C₂₋₆,
cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₆), fenil-al-
quilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido o fenil-alqueno (C₂₋₆)
opcionalmente sustituido; R² es alquilo C₁₋₆, haloalquilo
20 C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)al-
quilo(C₁₋₆), fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo-
(C₁₋₆) opcionalmente sustituido o fenil-alqueno(C₃₋₆) opcio-
nalmente sustituido; o bien R¹ y R² unidos forman un anillo
de lactama de 5 o 6 átomos en el anillo y donde R³ y R⁴ son
25 independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo
C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, aciloxialquilo C₃₋₆ o un grupo feni-
lo opcionalmente sustituido.

30 El término "alquilo C₁₋₆" en el sentido utilizado aquí
representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que
contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, iso-
propilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-amilo,

1 s-amilo, n-hexilo, 2-etilbutilo o 4-metilamilo.

5 Análogamente, el término "alquilo C₁₋₄" en el sentido utilizado aquí representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, a saber: metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo isobutilo, s-butilo, t-butilo. Los términos "hidroxialquilo C₁₋₄" y "aciloxialquilo C₃₋₆" representan los grupos alquilo C₁₋₄ antes mencionados sustituidos con un grupo hidroxilo y un grupo aciloxi, respectivamente. Los términos "alcoxialquilo C₂₋₆" y "haloalquilo C₁₋₆" representan los grupos alquilo C₁₋₆ antes mencionados sustituidos con un grupo alcoxilo o uno o más átomos de halógeno, tales como metoxietilo, etoxietilo, etoxibutilo, dibromometilo, trifluormetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1-yodobutilo o pentafluoretilo.

15 Los términos "alquinilo C₂₋₆" y "alquinilo C₃₋₆" se utilizan aquí para referirse a los grupos hidrocarbonados alicíclicos de 2 a 6 y de 3 a 6 átomos de carbono que contienen un grupo $-C=C-$. Sin embargo, debe observarse que el grupo $-C=C-$ no puede ser directamente adyacente al átomo de nitrógeno del grupo acilamino.

20 El término "cicloalquilo C₃₋₁₀" significa un anillo saturado de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo o adamantilo.

25 El término "fenilo opcionalmente sustituido" en el sentido utilizado aquí, significa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que prácticamente no alteren la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula I, como halógeno, trifluormetilo, metilo, metoxi o nitro.

30

1 El término "carboxialquilo", en el sentido utiliza-
do aquí, significa un grupo alquilo C_{1-5} sustituido con un
grupo ácido carboxílico. Son ejemplos de estos grupos el -
5 carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibuti-
lo.

Las clases preferidas de compuestos comprendidos
dentro de los oxazoles definidos en las fórmulas I o II an-
teriores son aquellas que presentan una o más de las si-
guientes características:

- 10 (a) R^1 es alquilo C_{3-6} , por ejemplo n-butilo y n-propilo,
(b) R^1 es alqueno C_{3-4} ,
(c) R^1 es fenil-alquilo (C_{1-2}),
(d) R^2 es fenilo,
15 (e) R^2 es alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, n-propilo e
isopropilo,
(f) R^2 es cicloalquilo C_{3-5} ,
(g) R^1 y R^2 unidos forman un anillo de lactama de 5 átomos
de carbono,
20 (h) una o las dos posiciones disponibles en el núcleo de
oxazol está sustituida con un grupo metilo,
(i) una o las dos posiciones disponibles en el núcleo de
oxazol está sustituida con un grupo hidroximetilo,
(j) el núcleo de oxazol, no considerando el grupo acilami-
no, está sin sustituir.

25 Esta invención también proporciona un procedimien-
to para la preparación de los nuevos derivados de oxazol
de fórmulas I o II, cuyo procedimiento consiste en:

(a) acilar

30 i) un compuesto de fórmula III:

1



III

donde Ar y R¹ son los definidos anteriormente o

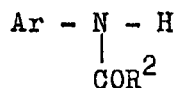
ii) un compuesto de fórmula ArNH₂

5

con un haluro de ω-haloacilo y ciclar el ω-haloacilamino-oxazol resultante para formar un compuesto de fórmulas I o II donde R¹ y R² unidos forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos de carbono;

(b) alquilar un compuesto de fórmula IV:

10



IV

donde Ar y R² son los definidos anteriormente.

Así, por ejemplo, el 2-(N-butil-isobutiramido)-4-metiloxazol puede ser preparado por acilación de 2-butilamino-4-metiloxazol o por alquilación de 2-isobutiramido-4-metiloxazol.

15

Naturalmente, se observará que, cuando el núcleo de oxazol está sustituido con hidroxialquilo en el compuesto anterior de fórmula III, la acilación resultante a un compuesto de fórmula IV también dará lugar habitualmente a la conversión del sustituyente hidroxialquilo en un sustituyente aciloxialquilo. Sin embargo, este último puede ser selectivamente hidrolizado con facilidad al sustituyente hidroxialquilo deseado.

20

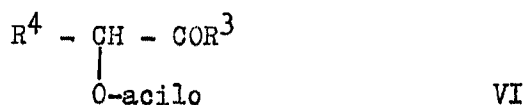
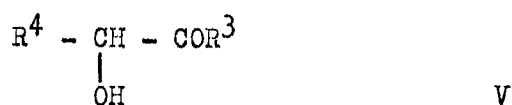
La mayoría de los compuestos de fórmula III y IV son nuevos pero algunos son compuestos conocidos: véase, por ejemplo Yakugaku Zasshi 91, 425 (1971); 91, 436 (1971), Annalen 596, 117, (1955) y Chem. Ber. 1928 (1959).

25

Los compuestos de fórmula III donde el grupo acilamino se encuentra en la posición 2 del núcleo de oxazol pueden ser preparados por condensación de α-hidroxi o α-aciloxi-cetona o aldehído de las siguientes fórmulas, respectivamente:

30

1



5

siendo R^3 y R^4 los definidos anteriormente, con cianamida o con una cianamida monosustituída de fórmula:



donde R^1 es el definido anteriormente.

10

Alternativamente, puede utilizarse cualquier compuesto V o VI similar con un grupo saliente apropiado en lugar del grupo acilo.

15

Esta condensación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico (siendo mucho más preferido este último), en un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano acuoso. Un catalizador ácido preferido es el HCl acuoso y un catalizador básico preferido es el NaOH acuoso. La reacción de condensación y ciclación proporciona el amino-oxazol 2-sustituido intermedio de fórmula III.

20

La cianamida y sus derivados alquílicos inferiores, es decir, los derivados metílico y etílico, son conocidos (véase J. Org. Chem. 38, 1325, (1973)). Otras cianamidas son nuevas y pueden ser preparadas por reacción de un compuesto de fórmula R^1NH_2 , donde R^1 es el definido anteriormente, con bromuro de cianógeno. Debe observarse que, en general, las cianamidas son inestables y, por consiguiente, deben ser utilizadas inmediatamente después de su preparación o bien, si se conservan, deben ser estabilizadas con ácido acético o bromuro de cianógeno.

25

30

La acilación del compuesto de fórmula III puede llevarse a cabo con un haluro de ácido de fórmula R^2CO-X , donde X

1 es cloro o bromo y R^2 es el definido anteriormente, en presencia de un aceptor de protones, como piridina o trietilamina, en un disolvente inerte como el benceno.

5 La acilación también puede efectuarse calentando el amino-oxazol de fórmula III con un anhídrido de ácido adecuado $(R^2CO)_2O$, en un disolvente inerte.

10 Los expertos en la técnica observarán inmediatamente que puede utilizarse una amplia variedad de otras condiciones de acilación (véase, por ejemplo, "The Chemistry of Amides" 1971 por A.J. Beckwith; "Survey of Organic Synthesis", 1970 por Buehler y Pearson; "Organic Functional Group Preparations" 1968 por Sandler y Karo; "Reagents for Organic Synthesis" 1968 por Fieser y Fieser, etc).

15 Cuando se desea que R^1 y R^2 formen un anillo de lactama, un amino-oxazol de fórmula $ArNH_2$ es acilado con un haluro de ω -haloacilo y el haloacilamino-oxazol resultante es ciclado en presencia de un aceptor de protones potente tal como DBN (1:5 diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno).

20 Los compuestos de fórmula IV pueden ser alquilados disolviendo la amida en un disolvente polar anhidro inerte adecuado, como dimetilformamida, formando una sal metálica alcalina de la misma con un hidruro de metal alcalino, preferiblemente hidruro sódico y después tratando la sal con un agente alquilante de fórmula R^1X^1 , donde X^1 es un átomo reactivo tal como un átomo de halógeno o un grupo reactivo tal como un grupo alquilsulfato. Alternativamente, el hidruro antes mencionado puede ser sustituido por un carbonato de metal alcalino anhidro apropiado tal como carbonato potásico o sódico en un disolvente inerte, como metil-etil-cetona o dimetilformamida. En este último caso, la mezcla de reacción es prefe-

25

30

1 riblemente calentada para conseguir la alquilación. Natural-
mente, pueden utilizarse agentes alquilantes y condiciones de
alquilación distintas de las indicadas en lo que antecede,
siendo la naturaleza de éstos fácilmente evidente para los
5 expertos en la técnica.

Debe observarse que, para la preparación de compuestos
de fórmula I en los que el grupo acilamino se encuentra en la
posición 4 del anillo de oxazol, pueden encontrarse dificul-
tades preparatorias a no ser que se acile primero un compues-
10 to de fórmula III y después se alquile el producto IV. En
otras palabras, para los 4-acilamino-oxazoles de fórmula I, es
muy interesante que la acilación preceda a la alquilación.

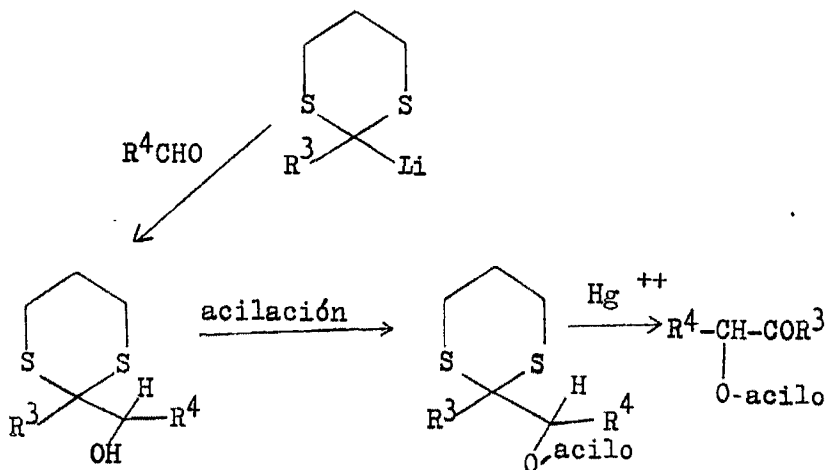
Debe entenderse que el alcance de esta invención se
extiende no solamente a un procedimiento general de prepara-
15 ción de los nuevos compuestos de la invención como el descri-
to anteriormente sino también a las etapas de síntesis indivi-
duales descritas aquí y a las combinaciones de dos o más de
estas etapas de síntesis.

En su mayor parte, los intermediarios de fórmula V y
20 de fórmula VI son compuestos conocidos o pueden ser prepara-
dos por métodos conocidos (véase, por ejemplo, Ind.Eng.Chem.
39, 55 (1949) y Org.Synth.Coll.Vol. II, pág. 5). Sin embargo,
un método nuevo y preferido para preparar los compuestos de
fórmula VI es el descrito en la memoria provisional de la
25 solicitud de patente inglesa copendiente nº 58.352/73, cuyo
método implica la adición del aldehído R^4CHO a un 2-litio-2-
 R^3 -1,3-ditiano seguido de la acilación y separación del radi-
cal tioacetal por hidrólisis favorecida por el ión mercuríco,
30 como ilustra el siguiente esquema de reacción:

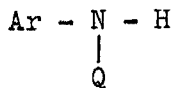
1

5

10



Como ya se ha mencionado, muchos compuestos intermedios de fórmula III y IV son compuestos nuevos. Estos compuestos nuevos pueden ser representados por la fórmula general VIII:



VIII

donde Ar es el definido anteriormente y Q es el grupo R^1 o $-COR^2$, con la condición de que:

20

(a) cuando Q es $-COR^2$ y el grupo $-NHQ$ está unido a la posición 2 del núcleo de oxazol, R^2 no puede ser alquilo

C_{2-6} , cuando

25

(i) una de las posiciones 4 y 5 del núcleo de oxazol está sin sustituir, estando sustituida la otra con un grupo alquilo C_{1-4} ;

(ii) las dos posiciones 4 y 5 del núcleo de oxazol están sustituidas con un grupo alquilo C_{1-4} o

(iii) el núcleo de oxazol está sin sustituir;

30

(b) cuando Q es $-COR^2$ y el grupo NHQ está unido a la posición 2 del núcleo de oxazol, R^2 no puede ser metilo o fenilo

1

sin sustituir;

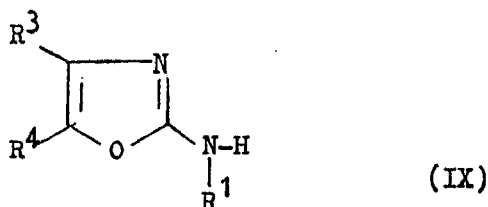
(c) cuando Q es R¹, las otras dos posiciones del núcleo de oxazol no ocupadas por el grupo -NHR¹ no pueden estar ambas ocupadas por grupos fenilo sin sustituir;

5

(d) cuando Q es R¹ y el grupo NHR¹ está en la posición 2 del núcleo de oxazol, R¹ no puede ser etilo cuando las posiciones 4 y 5 del anillo de oxazol están ambas sustituidas con metilo.

10

Una clase preferida de aminas intermedias de fórmula VIII son las de fórmula IX:



15

donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₄ y donde R¹ es alquilo C₃₋₆.

20

Se ha demostrado que los compuestos de fórmulas I y II son útiles en el tratamiento profiláctico y terapéutico de las enfermedades de hipersensibilidad inmediata incluídas el asma y el alivio del estado asmático. En algunos casos, se ha encontrado que los compuestos son útiles en las enfermedades en las que se liberan cantidades excesivas de prostaglandinas y como estimulante respiratorio. Los compuestos son poco tóxicos.

25

30

Los compuestos o composiciones de esta invención pueden ser administrados por diversas vías y para este fin pueden ser formulados en diversas formas. Así, los compuestos o composiciones pueden ser administrados por las vías oral y rectal, tópicamente, parenteralmente, v.g. por inyección y por infusión intra-arterial continua o discontinua, en forma de,

1 por ejemplo, tabletas, pastillas, tabletas sub-linguales, bol
sitas, sellos, elixires, suspensiones, aerosoles, ungüentos,
conteniendo, por ejemplo, de 1 a 10 % en peso del compuesto
5 dura, supositorios, soluciones para inyección y suspensiones
en medios fisiológicamente aceptables y polvos envasados esté-
riles adsorbidos sobre un material de soporte para preparar
soluciones para inyección. Ventajosamente, para este fin,
10 pueden utilizarse composiciones en forma de dosis unitaria,
conteniendo cada dosis unitaria preferiblemente de 5 a 500 mg
(de 5,0 a 50 mg en el caso de la administración parenteral, de
5,0 a 50 mg en el caso de las inhalaciones y de 25 a 500 mg
en el caso de la administración oral o rectal) de un compues-
15 to de fórmula I. Pueden administrarse dosis de 0,5 a 300 mg/
kg al día, preferiblemente de 0,5 a 20 mg/kg de ingrediente
activo aunque, naturalmente, se comprenderá fácilmente que la
cantidad de compuesto o compuestos de fórmulas I o II que hay
que administrar realmente debe ser determinada por un médico
20 a la vista de todas las circunstancias relevantes entre las
que se encuentran el estado que ha de ser tratado, el compues-
to elegido para ser administrado y la vía de administración
elegida y, por lo tanto, el intervalo de dosificación preferi-
do antes citado no se da con fines limitativos de esta inven-
ción en modo alguno.

25 En esta memoria, la expresión "forma de dosis unitaria"
se utiliza para referirse a una unidad físicamente discreta
que contiene una cantidad individual del ingrediente activo,
generalmente en mezcla con un diluyente farmacéutico del mis-
mo o de otra forma en asociación con un vehículo farmacéutico,
30 siendo la cantidad de ingrediente activo tal que normalmente

1 se requieren una o más unidades para una sola administración
terapéutica o tal que, en el caso de unidades fraccionables
tales como tabletas rayadas, se requiere por lo menos una
fracción, tal como la mitad o la cuarta parte de una unidad
5 fraccionable, para una sola administración terapéutica.

Las formulaciones de esta invención normalmente contienen
por lo menos un compuesto de fórmula I mezclado con un vehícu-
lo o diluido por un vehículo o circundado o encapsulado por
un vehículo ingerible en forma de cápsula, bolsita, sello,
10 papel u otro envase o mediante un envase de un solo uso tal
como una ampolla. El vehículo o diluyente puede ser un mate-
rial sólido, semisólido o líquido que sirve como vehículo,
excipiente o medio para la sustancia terapéutica activa.

15 Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos que pueden
ser empleados en las composiciones farmacéuticas de esta in-
vención son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol,
propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda blanca, cao-
lín, dióxido de silicio pirrolizado, celulosa microcristalina,
20 silicato cálcico, sílice, polivinilpirrolidina, alcohol ceto-
estearílico, almidón, almidones modificados, goma arábiga,
fosfato cálcico, manteca de cacao, ésteres etoxilados, acei-
te de teobroma, aceite de aráquida, alginatos, tragacanto,
gelatina, jarabe de la Farmacopea Británica, metilcelulosa,
25 monolaurato de polietilensorbitano, lactato de etilo, hidro-
xibenzoato de metilo y propilo, trioleato de sorbitano, ses-
quioteato de sorbitano y alcohol oleílico y propelentes tales
como tricloromonofluorometano, diclorodifluorometano y dicloro-
tetrafluoretano. En el caso de las tabletas, puede incorporar-
se un lubricante para evitar la adherencia y el pegado de los
30 ingredientes pulverizados a las matrices y sobre el troquel

1 de la máquina de fabricar tabletas. Para este fin, pueden em-
plearse, por ejemplo, los estearatos de aluminio, magnesio o
calcio, talco o aceite mineral.

5 Los siguientes son ejemplos de los nuevos compuestos
de esta invención:

- 2-(N-butil-acetamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-propionamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-butiramido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-pentanamido)-4-metil-oxazol
- 10 2-(N-butil-hexanamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-2-etilbutiramido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-pivalamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-ciclopropanocarboxamido)-4-metil-oxazol
- 15 2-(N-butil-ciclobutanocarboxamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-ciclopentanocarboxamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-ciclohexanocarboxamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-cicloheptanocarboxamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-fenilacetamido)-4-metil-oxazol
- 20 2-(N-butil-fenilpropionamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-benzamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-2-clorobenzamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-3-clorobenzamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-4-clorobenzamido)-4-metil-oxazol
- 25 2-(N-butil-2-metoxibenzamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-4-metoxibenzamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-4-toluamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-3-trifluormetilbenzamido)-4-metil-oxazol
- 2-(N-butil-4-nitrobenzamido)-4-metil-oxazol
- 30 2-(N-metil-acetamido)-4-metil-oxazol

- 1 2-(N-metil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N,2-dietil-butiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-isopropil-acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-isopropil-propionamido)-4-metil-oxazol
- 5 2-(N-isopropil-butiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-isopropil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-s-butyl-acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-s-butyl-propionamido)-4-metil-oxazol
2-(N-s-butyl-butiramido)-4-metil-oxazol
- 10 2-(N-s-butyl-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-hexil-acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-hexil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-bencil-acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-bencil-propionamido)-4-metil-oxazol
- 15 2-(N-bencil-butiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-bencil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-n-propil-pentamido)-4-metil-oxazol
2-(N-[2-metoxietil]acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-[2-metoxietil]propionamido)-4-metil-oxazol
- 20 2-(N-[2-metoxietil]butiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-[2-metoxietil]-2-etilbutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-[2-metoxietil]isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-alil-acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-alil-propionamido)-4-metil-oxazol
- 25 2-(N-alil-benzamido)-4-metil-oxazol
2-(N-alil-butiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-alil-2-etilbutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-butyl-dibromoacetamido)-4-metil-oxazol
- 30 2-(N-etil-acetamido)-4-metil-oxazol
2-(N-etil-butiramido)-4-metil-oxazol

- 1 2-(N-etil-acetamido)-4,5-dimetil-oxazol
2-(N-etilpropionamido)-4,5-dimetil-oxazol
2-(N-etil-butiramido)-4,5-dimetil-oxazol
2-(N-etil-isobutiramido)-4,5-dimetil-oxazol
5 2-(N-butil-acetamido)-4,5-dimetil-oxazol
2-(N-butil-isobutiramido)-4,5-dimetil-oxazol
2-(N-butil-propionamido)-4,5-dimetil-oxazol
2-(N-butil-isobutiramido)oxazol
2-(N-butil-isobutiramido)-4-isopropil-oxazol
10 2-(N-butil-isobutiramido)-4-ciclohexil-oxazol
2-(N-butil-isobutiramido)-4-fenil-oxazol
2-(N-butil-isobutiramido)-4-butil-oxazol
1-(4-metiloxazol-2-il)-2-pirrolidona
2-(N-alil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
15 2-(N-cinamil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-crotil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-dimetilalil-isobutiramido)-4-metil-oxazol
2-(N-butil-cinamamido)-4-metil-oxazol
2-(N-butil-acrilamido)-4-metil-oxazol
20 2-(N-butil-dimetilacrilamido)-4-metil-oxazol
2-(N-butil-crotonamido)-4-metil-oxazol.

25 Los siguientes ejemplos ilustrarán mejor la preparación de los nuevos compuestos de la invención. Cuando se hace referencia en los siguientes ejemplos a un punto de ebullición como la temperatura en un baño de aire, esto significa que todos los compuestos en cuestión fueron destilados en un aparato de destilación Kugelrohr y la temperatura registrada fué la del baño de aire que rodea al matraz de destilación
30 durante la destilación del producto.

EJEMPLO 1

(a) n-Butilcianamida



Se agitan 94,6 g (0,88 moles) de bromuro de cianógeno en 200 cc de éter seco con 200 g (1,88 moles) de carbonato sódico anhidro y se mantiene entre -20° y -10°C durante la adición de 88 g (0,88 moles) de n-butilamina a lo largo de una hora. Se continúa agitando durante una hora más mientras la temperatura aumenta hasta 0°C. Después se filtra la mezcla y se evapora para dejar un aceite incoloro, 84 g, 96 %.

Se destila una muestra de 50 g del compuesto anterior a 100°C/2 mm en forma de líquido móvil incoloro, que rápidamente se polimeriza a no ser que se estabilice como se describe más adelante.

Como las alquilocianamidas suelen ser inestables, se añade un 1 % en peso de bromuro de cianógeno a la cianamida producto de la reacción. En presencia de este agente estabilizante, la n-butilcianamida preparada en la reacción anterior puede ser conservada a la temperatura ambiente sin descomponerse o descomponiéndose sólo ligeramente.

Cuando las reacciones subsiguientes han de ser efectuadas en medios acuosos, la cianamida se prepara en un disolvente adecuado miscible con agua (preferiblemente tetrahidrofurano) y se omite el proceso de aislamiento.

(b) (i) 2-Butilamino-4-metiloxazol

Procedimiento catalizado con una base



1 Se agitan 13 g (0,13 moles) de n-butilcianamida y
2,7 g (0,13 moles) de hidroxiacetona en 25 cc de dioxano du-
rante la adición gota a gota de 70 cc de una solución de hi-
dróxido sódico 2N (0,15 moles). La temperatura asciende espon-
5 táneamente hasta 35°C. Una vez completada la adición, se con-
tinúa agitando a la temperatura ambiente durante otras 2 horas.

 Después se añaden 100 cc de agua y el producto se
aisla en éter. El extracto etéreo se lava con salmuera satu-
rada, se seca y se evapora para dejar un aceite amarillo pá-
10 lido.

 Por destilación se obtiene un aceite incoloro, p.e.
80°C/0,5 mm, 14,6 g, 73 %.

(ii) Procedimiento catalizado con ácido

15 Se tratan 2,25 g (0,03 moles) de hidroxiacetona en
2,75 cc de ácido clorhídrico concentrado frío (10°C) con 3 g
(0,03 moles) de butilcianamida. Después de la adición (5 mi-
nutos), se retira el baño de refrigeración y se deja que la
temperatura ascienda hasta 40°C. Al cabo de una hora más, la
solución se vierte en 50 cc de NaOH 5N frío y el producto se
20 aísla por extracción en éter. El extracto se lava en salmue-
ra, se seca y se evapora dando un aceite amarillo, 3,5 g. Por
destilación se obtiene un producto incoloro, 2,6 g, 56 %, que
es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 1 (b) (i).

(iii) Procedimiento en una sola vasija

25 Se disuelven 1457 g (13,75 moles) de bromuro de cianó-
geno en 7 litros de tetrahidrofurano seco y se añaden 2914 g
(27,5 moles) de carbonato sódico anhidro. La mezcla se enfría
por debajo de -10°C y se añaden lentamente, a lo largo de una
hora y con intensa agitación, 1 kg (13,67 moles) de n-butil-
30 amina, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C. Des-

1 pués de la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos más
a -10°C y después se deja calentar a $+10^{\circ}\text{C}$ y se filtra. El
sólido se lava con 500 ml de tetrahidrofurano y los filtrados
5 combinados se diluyen con 7 litros de agua y se añaden 2,8 g
(20,41 moles) de acetol acuoso al 54 % en peso/peso. Esta mez-
cla se agita fuertemente bajo nitrógeno durante la adición de
500 ml de hidróxido sódico acuoso al 50 %, a lo largo de 15
minutos. Después de la adición, la mezcla se agita durante
hora y media más a la temperatura ambiente y después se ex-
10 trae cuatro veces con 2,5 litros de éter cada vez. Los extrac-
tos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato mag-
nésico y se evaporan a vacío. El aceite resultante se destila
a vacío para dar 1705 g de la amina (81 %), p.e. $92-94^{\circ}\text{C}/1\text{ mm}$,
en forma de aceite amarillo pálido.

15

EJEMPLOS 2 a 8

Utilizando unas condiciones del proceso análogas a
las descritas en el Ejemplo 1 (b) (i) o (iii) se preparan las
siguientes aminas:

20

2-metilamino-4-metiloxazol, p.f. $61-3^{\circ}\text{C}$

2-butilamino-4-hidroximetiloxazol, p.f. $57-9^{\circ}\text{C}$

2-(p-clorobencilamino)-4-metiloxazol, p.f. $110-1^{\circ}\text{C}$

5-hidroximetil-2-butilaminooxazol, p.f. $87-8^{\circ}\text{C}$

2-bencilamino-4-metiloxazol, p.f. 112°C

25

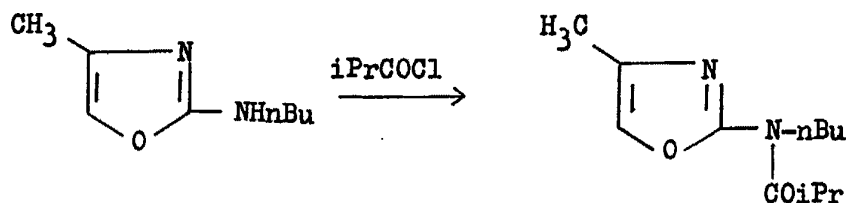
2-hexilamino-4-metiloxazol, p.e. $86-8^{\circ}\text{C}/0,03\text{ mm}$

2-pentilamino-4-metiloxazol, p.e. $87^{\circ}\text{C}/1,0\text{ mm}$

EJEMPLO 9

2-(N-butyl-isobutiramido)4-metiloxazol

30



1 Se agitan 106,7 g (0,69 moles) de 2-(N-butilamino)-4-
metiloxazol y 110 g (0,77 moles) de trietilamina en 1500 cc
de benceno seco durante la adición de 81,0 g (0,76 moles) de
5 cloruro de isobutirilo. La mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 15 horas y después se añade 1 litro de agua.
Después de agitar durante una hora más, se separa la fase
orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces en éter. Los
extractos combinados se lavan sucesivamente con ácido clorhí-
10 drico 2N (2 x 500 cc), solución de carbonato sódico al 10 %
(2 x 500 cc) y salmuera saturada (2 x 500 cc). Por evapora-
ción de la fase orgánica seca se obtiene un aceite que se des-
tila para dar 118 g (80 %) de 2-(N-butyl-isobutiramido)-4-me-
tiloxazol, p.e. 75-76°C/0,15 mm, que existe como aceite a la
temperatura ambiente pero cristaliza al enfriar a 0°C.

15

Análisis para $C_{12}H_{20}N_2O_2$:

Encontrado : C, 64,43; H, 9,06; N, 12,21; O, 14,02 %

Calculado : C, 64,26; H, 8,98; N, 12,49; O, 14,26 %

EJEMPLO 10

20

Se prepara 2-(N-butyl-pivalamido)-4-metiloxazol p.e.
89-91°C/0,35 mm, de forma similar a la del Ejemplo 9, calen-
tando la mezcla de reacción a reflujo durante 9 horas.

Análisis para $C_{13}H_{22}N_2O_2$:

Encontrado: C, 65,25; H, 9,09; N, 11,51 %

Calculado: C, 65,51; H, 9,31; N, 11,76 %

25

EJEMPLO 11

Se prepara 2-(N-butylciclobutanocarboxamido)-4-metil-
oxazol p.e. 107-8°C/0,2 mm, de forma similar a la del Ejemplo
9, calentando la mezcla de reacción a reflujo durante una hora.

30

Análisis para $C_{13}H_{20}N_2O_2$:

1 Encontrado: C, 66,22; H, 8,30; N, 11,63 %
 Calculado: C, 66,07; H, 8,53; N, 11,86

EJEMPLO 12

5 Se prepara 2-(N-butil-ciclopentanocarboxamido)-4-me-
tiloxazol, p.e. 109-110°C/0,15 mm, de forma similar a la del
Ejemplo 9, calentando la mezcla de reacción a reflujo duran-
te 2 horas.

Calculado para $C_{14}H_{22}N_2O_2$:

10 Encontrado: C, 66,97; H, 8,65; N, 11,44 %
 Calculado: C, 67,17; H, 8,86; N, 11,19 %

EJEMPLO 13

 Se prepara 2-(N-butil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e.
96-98°C/1 mm, de forma similar a la del Ejemplo 9.

 Análisis para $C_{12}H_{20}N_2O_2$:

15 Encontrado: C, 63,98; H, 8,88; N, 12,76 %
 Calculado: C, 64,26; H, 8,98; N, 12,49 %

EJEMPLO 14

2-(N-butil-isobutiramido)-4,5-dimetiloxazol

20 Se prepara 2-butilamino-4,5-dimetiloxazol, p.e. 79-
81°C/0,1 mm, de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1
empleando acetofira y se acila como se ha descrito en el Ejem-
plo 9 para dar el producto del título, p.e. 78-79°C/0,06 mm.

 Análisis para $C_{13}H_{22}N_2O_2$:

25 Encontrado: C, 65,33; H, 9,45; N, 11,56 %
 Calculado: C, 65,51; H, 9,31; N, 11,76 %

EJEMPLO 15

 Se prepara 2-(N-butil-benzamido)-4-metiloxazol, p.e.
118-120°C/0,1 mm, de forma similar a la del Ejemplo 9, calen-
tando la mezcla de reacción a reflujo durante hora y media.

30 Análisis para $C_{15}H_{18}N_2O_2$:

1 Encontrado: C, 69,55; H, 6,81; N, 11,05 %

 Calculado: C, 69,74; H, 7,02; N, 10,85 %

EJEMPLO 16

5 Se prepara 2-(N-butil-4-clorobenzamido)-4-metiloxazol,
p.e. 136-138°C/0,15 mm, de forma similar a la del Ejemplo 9,
agitando la mezcla de reacción durante 24 horas a la tempera-
tura ambiente.

 Análisis para $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$:

10 Encontrado: C, 61,67; H, 5,61; N, 9,34; Cl, 12,30 %

 Calculado: C, 61,54; H, 5,85; N, 9,57; Cl, 12,11 %

EJEMPLO 17

2-(N-butil-isobutiramido)-4-metiloxazol

15 Se calientan a 90°C, durante 15 minutos, 15,0 g
(0,0974 moles) de 2-N-butilamino-4-metiloxazol y 22 cc de
anhídrido isobutírico. Después la mezcla se deja enfriar y
se agita durante una hora. El exceso de reactivo se separa
por evaporación y por destilación del aceite rojo resultante
se obtiene el compuesto deseado, p.e. 75-6°C/0,15 mm, peso
= 16,1 g. Rendimiento = 74 %.

20 EJEMPLO 18

2-(N-butil-propionamido)-4-metiloxazol

25 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 17 empleando
15,0 g (0,0974 moles) de 2-N-butilamino-4-metiloxazol y
25 cc de anhídrido propiónico. P.e = 73-75°C/0,15 mm.
Peso = 12,9 g. Rendimiento = 63 %

EJEMPLO 19

2-Amino-4-metiloxazol

30 Se añaden gota a gota 125 ml de una solución de hi-
dróxido sódico 5N a una solución agitada de 74 g (1 mol) de
hidroxiacetona y 42 g (1 mol) de cianamida en 110 ml de agua.

1 La mezcla se calienta rápidamente de forma espontánea, se en-
fría a 20°C y se agita a esta temperatura durante una hora y
después se extrae tres veces con 250 ml de éter cada vez. El
extracto etéreo se lava con solución de cloruro sódico, se se-
5 ca sobre sulfato sódico y después se evapora a vacío. El re-
siduo se destila a vacío para dar 76,8 g (78 %) del producto,
p.e. 66-67°C/0,5 mm. n_d^{23} 1,495.

EJEMPLO 20

2-(2-Etil-butiramido)-4-metiloxazol

10 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución
agitada de 8,8 g (0,089 moles) de 2-amino-4-metiloxazol, pre-
parado como se ha descrito en el Ejemplo 19, y 19,0 g (0,089
moles) de anhídrido 2-etilbutírico en 50 ml de tolueno. La so-
lución enfriada se lava con solución de carbonato sódico y des-
15 pués con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
sódico y se evapora. El residuo sólido se cristaliza en ace-
tato de etilo-éter de petróleo dando 10,1 g (58 %) de crista-
les blancos, p.f. 106°C.

EJEMPLOS 21-34

20 Por modificación apropiada de los materiales de par-
tida y de las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo
20, se preparan las siguientes amidas:

- 2-isobutiramido-4-metiloxazol, p.f. 110-111°C
2-trifluoracetamido-4-metiloxazol, p.f. 173-5°C
25 2-butiramido-4-metiloxazol, p.f. 99°C
2-butiramido-4-etiloxazol, p.f. 85°C
2-isobutiramido-5-etiloxazol, p.f. 118°C
2-acetamido-4-etiloxazol, p.f. 96-8°C
2-trifluoracetamido-4-etiloxazol, p.f. 143°C
30 2-isobutiramido-5-metiloxazol, p.f. 109°C

- 1 2-hexanamido-4-metiloxazol, p.f. 66°C
2-valeramido-4-metiloxazol, p.f. 84-5°C
2-butiramido-4,5-dimetiloxazol, p.f. 82-3°C
2-propionamido-4,5-dimetiloxazol, p.f. 119-120°C
5 2-propionamido-4-metiloxazol, p.f. 113-4°C.

EJEMPLO 35

2-(N-etil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol

Se añaden poco a poco 2,8 g de una dispersión al 50 %
en aceite de hidruro sódico (0,058 moles) a una solución agi-
10 tada de 8,0 g (0,041 moles) de 2-(2-etilbutiramido)-4-metil-
oxazol en 100 ml de dimetilformamida entre -5 y 0°C. La mezcla
se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente y después
se añaden 4,7 ml (0,058 moles) de yoduro de etilo. La mezcla
se agita durante 2 horas más a la temperatura ambiente, des-
15 pués se vierte sobre 250 ml de agua de hielo y se extrae
tres veces con 100 ml de éter cada vez. El extracto se lava
con ácido clorhídrico diluido y después con solución de clo-
ruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El
residuo se destila a vacío para dar 4,7 g (51 %) del produc-
20 to, p.e. 71-72°C/0,3 mm.

Análisis para $C_{12}H_{20}N_2O_2$:

Encontrado: C, 64,10; H, 8,69; N, 12,35 %

Calculado: C, 64,26; H, 8,98; N, 12,49 %

EJEMPLO 36

2-(4-Clorobutiramido)-4-metiloxazol

Se disuelven 5,0 g (0,0509 moles) de 2-amino-4-me-
tiloxazol en 100 ml de benceno seco y se añaden 5,70 g
25 (0,0563 moles) de trietilamina. La mezcla se agita fuertemen-
te a la temperatura ambiente y se añaden rápidamente 7,88 g
30 (0,0558 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo en 50 ml de ben-

1 ceno seco. Después de la adición, la mezcla se calienta a re-
flujo durante 2 horas. Después la mezcla se enfría y filtra.
El filtrado se introduce en un embudo de separación y se lava
sucesivamente con agua (1 x 100 ml), Na_2CO_3 al 10 % (2 x 100
5 ml) y agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se seca sobre sul-
fato magnésico y se evapora a vacío. El producto se recrista-
liza en acetato de etilo/hexano. Peso = 2,47 g, p.f. 98°C
(rendimiento = 23,92 %).

EJEMPLO 37

10 1-(4-Metiloxazol-2-il)-2-pirrolidona

Se disuelven, agitando bajo nitrógeno, 2,20 g (0,0108
moles) de 2-(4-clorobutiramido)-4-metiloxazol, preparado como
se ha descrito en el Ejemplo 36, en 350 ml de benceno seco y
se añaden 1,47 g (0,0118 moles) de 1:5-diazo-biciclo[4.3.0]
15 non-5-eno en 50 ml de benceno seco, con agitación, a lo lar-
go de 10 minutos. La mezcla se agita a la temperatura ambien-
te y después se mantiene envuelta en lámina metálica durante
la noche. La capa orgánica se lava tres veces con 100 ml de
agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a
20 vacío. El producto se recrystaliza en acetato de etilo/hexano.
Peso = 0,75 g, p.f. 116°C (rendimiento = 41,57 %).

EJEMPLO 38

2-(N-butilamino)-4-feniloxazol

25 El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se siguió
empleando alcohol fenacílico y butilcianamida. Se obtiene un
aceite incoloro después de destilar el producto. Peso = 5,0 g,
47 % de rendimiento, p.e. $134^\circ\text{C}/0,1$ mm, que cristaliza al de-
jarlo en reposo. La muestra analítica que se separa como agu-
30 jas del éter de petróleo ($40-60^\circ\text{C}$) tiene un punto de fusión
de $52-53^\circ\text{C}$.

1

Análisis para $C_{13}H_{16}N_2O$:

Encontrado: C, 71,9; H, 7,2; N, 13,2 %

Calculado: C, 72,2; H, 7,45; N, 12,95 %

EJEMPLO 39

5

2-(N-butil-isobutiramido)-4-feniloxazol

Se acila el 2-(N-butilamino)-4-feniloxazol con cloruro de isobutirilo como se ha descrito en el Ejemplo 9. Se obtiene un aceite casi incoloro por destilación, peso = 4,9 g, p.e. $140^{\circ}C$ (temperatura del baño de aire)/1 mm, 80 %.

10

Análisis para $C_{17}H_{22}N_2O_2$:

Calculado : C, 71,3; H, 7,7; N, 9,8 %

Encontrado: C, 71,4; H, 7,5; N, 9,6 %

EJEMPLO 40

15

2-(N-butilamino)-4-isopropiloxazol

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando el cetoacetato,

$(CH_3)_2\overset{O}{\parallel}CCH_2OAc$, y butilcianamida.

20

Por destilación se obtiene un producto incoloro (3,5 g, 68 %), p.e. $130^{\circ}C$ (temperatura del baño de aire)/0,3 mm.

Análisis para $C_{10}H_{18}N_2O$:

Calculado : C, 66,0; H, 10,0; N, 15,4 %

Encontrado: C, 65,8; H, 10,2; N, 15,1 %

EJEMPLO 41

25

2-(N-butil-isobutiramido)-4-isopropiloxazol

Se acila el 2-(N-butilamino)-4-isopropiloxazol con cloruro de isobutirilo como se ha descrito en el Ejemplo 9.

Por destilación se obtiene un aceite incoloro (4,5 g, 68 %), p.e. (baño de aire) $145^{\circ}C$ /0,7 mm.

30

Análisis para $C_{14}H_{24}N_2O_2$:

1 Calculado : C, 66,7; H, 9,6; N, 11,1 %

 Encontrado: C, 66,7; H, 10,0; N, 10,9 %

EJEMPLO 42

2-(N-butilacetamido)-4-metiloxazol

5 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 17 empleando
15,0 g (0,0974 moles) de 2-butilamino-4-metiloxazol y 25 cc
de anhídrido acético.

 P.e. = 58-60°C/0,1 mm. Peso = 14,4 g. Rendimiento
= 75,4 %.

10 EJEMPLO 43

 El 2-(N-bencil-isobutiramido)-4-metiloxazol se prepara
adecuadamente como en el Ejemplo 9.

 P.e. = 124°C/0,6 mm. Peso = 7,2 g.

EJEMPLO 44

15 2-(N-[3-clorobencil]isobutiramido)-4-metiloxazol

 Se disuelven 11,1 g (0,066 moles) de 2-isobutiramido-
4-metiloxazol, preparado de forma similar a la descrita en el
Ejemplo 20, en dimetilformamida seca. Se añaden 10,47 g
20 (0,076 moles) de carbonato potásico sólido y 15,6 g (0,076 mo-
les) de bromuro de 3-clorobencilo y la mezcla agitada se ca-
lienta a 70°C durante 2 horas, se enfría y se vierte en agua
fría. La solución se extrae con éter y el extracto se seca
sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo se destila
para dar el producto, 12,3 g, p.e. 115-120°C/0,08 mm.

25 EJEMPLOS 45-171

 Utilizando procedimientos análogos a los de los Ejem-
plos 1 a 44, se preparan los siguientes compuestos:

2-(N-butil-pentanamido)-4-metiloxazol, p.e. 88-91°C/0,2 mm

2-(N-butil-hexanamido)-4-metiloxazol, p.e. 102°C/0,3 mm

30 2-(N-butil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 127°C/2,5 mm

- 1 2-(N-butyl-ciclopropanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e. 97-100°C/0,5 mm
- 2-(N-butyl-ciclohexanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.f. 46,5-48,5°C
- 5 2-(N-butyl-cicloheptanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e. 138-141°C/1 mm
- 2-(N-butyl-fenilacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 126-130°C/0,2 mm
- 2-(N-butyl-3-fenilpropionamido)-4-metiloxazol, p.e. 137-138°C/0,2 mm
- 10 2-(N-butyl-2-clorobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 130-131°C/0,2 mm
- 2-(N-butyl-3-clorobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 145-147°C/0,4 mm
- 15 2-(N-butyl-2-metoxibenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 153-150°C/0,8 mm
- 2-(N-butyl-4-metoxibenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 162-163°C/1,0 mm
- 2-(N-butyl-4-toluamido)-4-metiloxazol, p.e. 139-140°C/0,7 mm
- 20 2-(N-butyl-3-trifluormetilbenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 114-115°C/0,3 mm
- 2-(N-butyl-4-nitrobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 178-180°C/1,0 mm
- 2-(N-metil-acetamido)-4-metiloxazol, p.f. 27-29°C
- 25 2-(N-metil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 49-50°C/0,35 mm
- 2-(N-etil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 50-51°C/0,05 mm
- 2-(N-etil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 63-64°C/0,1 mm
- 2-(N-isopropil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 75°C/3,0 mm
- 2-(N-isopropil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 65°C/0,5 mm
- 30 2-(N-isopropil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 69°C/0,35 mm
- 2-(N-isopropil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 60-62°C/0,4 mm

- 1 2-(N-s-butyl-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 64°C/0,6 mm
2-(N-s-butyl-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 76°C/0,4 mm
2-(N-s-butyl-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 75-76°C/0,5 mm
2-(N-s-butyl-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 82°C/0,8 mm
- 5 2-(N-hexil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 90-92°C/0,08 mm
2-(N-hexil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 106-109°C/1,0 mm
2-(N-bencil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 119-120°C/0,3 mm
2-(N-bencil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 132-133°C/0,3 mm
2-(N-bencil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 128°C/0,15 mm
- 10 2-(N-propil-pentanamido)-4-metiloxazol, p.e. 83-84°C/0,2 mm
2-(N-[2-metoxietil]acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 84°C/0,6 mm
2-(N-[2-metoxietil]propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 88°C/
0,4 mm
2-(N-[2-metoxietil]butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 96°C/0,4 mm
- 15 2-(N-[2-metoxietil]-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e.
98°C/0,4 mm
2-(N-[2-metoxietil]isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 84-85°C/
0,05 mm
- 20 2-(N-alil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 67°C/0,8 mm
2-(N-alil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 75°C/0,8 mm
2-(N-alil-benzamido)-4-metiloxazol, p.e. 119°C/0,7 mm
2-(N-alil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 76°C/0,6 mm
2-(N-alil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 33°C/0,65 mm
- 25 2-(N-etil-acetamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 61-62°C/0,3 mm
2-(N-etil-propionamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 68-69°C/0,3 mm
2-(N-etil-butiramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 68-70°C/0,25 mm
2-(N-etil-isobutiramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 63-65°C/0,25 mm
2-(N-butyl-acetamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 89-91°C/1,0 mm
- 30 2-(N-butyl-propionamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 86-88°C/
0,4 mm

- 1 2-(N-butyl-isobutiramido)oxazol, p.e. 120°C/0,5 mm^{*}
2-(N-butyl-isobutiramido)-4-ciclohexiloxazol, p.e. 165°C/
0,4 mm^{*}
2-(N-butyl-isobutiramido)-4-butiloxazol, p.e. 140°C/0,5 mm^{*}
- 5 2-(N-butyl-acetamido)-5-acetoximetiloxazol, p.e. 170°C/0,5 mm^{*}
5-isobutiroximetil-2-(N-butyl-isobutiramido)oxazol, p.e.
180°C/0,5 mm^{*}
5-ciclohexil-2-(N-butyl-isobutiramido)oxazol, p.e. 170°C/0,5 mm
2-(N-ciclopentil-valeramido)-4-metiloxazol, p.e. 102-104°C/
0,2 mm
- 10 2-(N-2'-metoxietilciclopentanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e.
117°C/1,0 mm
2-(N-2'-fenetil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 126°C/0,6 mm
2-(N-2'-fenetil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 122°C/0,5 mm
- 15 2-(N-alil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 68°C/0,5 mm
2-(N-β-fenetil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 133°C/0,7 mm
2-(N-β-fenetil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 128°C/
0,65 mm
- 20 4-isobutiroximetil-2-(N-butyl-isobutiramido)oxazol, p.e.
180°C/0,5 mm^{*}
2-(N-butyl-benzamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 125-128°C/0,5 mm
2-(N-butyl-valeramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 102-105°C/
0,5 mm
- 25 2-(N-butyl-ciclobutanocarboxamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e.
105-107°C/0,5 mm
2-(N-butyl-butiramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 95-98°C/0,5 mm
2-(N-butyl-3-nitrobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 152-155°C/
0,2 mm
- 30 2-(N-[2-metilbutil]butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 87°C/0,5 mm
2-(N-[2-metilbutil]-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 82-83°C/
0,5 mm

- 1 2-(N-[2-metilbutil]isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 83°C/
0,5 mm
- 2-(N-pentil-benzamido)-4-metiloxazol, p.e. 130°C/0,7 mm
- 2-(N-ciclohexil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 101°C/0,5 mm
- 5 2-(N-etil-hexanamido)-4-metiloxazol, p.e. 94-96°C/0,7 mm
- 2-(N-butyl-ciclohexanocarboxamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e.
122-126°C/0,5 mm
- 2-(N-butyl-ciclopentanocarboxamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e.
112-116°C/0,5 mm
- 10 2-(N-ciclohexil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 118°C/0,7 mm
- 2-(N-butyl-3,4-diclorobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 162-
165°C/1,0 mm
- 2-(N-pentil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 98°C/0,8 mm
- 2-(N-bencil-benzamido)-4-metiloxazol, p.f. 62°C
- 15 2-(N-bencil-valeramido)-4-metiloxazol, p.e. 134°C/0,7 mm
- 4,5-dimetil-2-(N-metil-acetamido)oxazol, p.f. 40-42°C
- 2-(N-butyl-1-adamantanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e. 160°C/
0,3 mm
- 2-(N-etil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 71-72°C/0,3 mm
- 20 2-(N-butyl-4-fluorbenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 120-122°C/
0,3 mm
- 4-metil-2-(N-propil-hexanamido)oxazol, p.e. 96-8°C/0,4 mm
- 4-metil-2-[N-(1-etilpropil)butanamido]oxazol, p.e. 58-60°C/
0,5 mm
- 25 4-metil-2-[N-(1-etilpropil)pentamido]oxazol, p.e. 91°C/0,5 mm
- 2-(N-pentil-propanamido)-4-metiloxazol, p.e. 68°C/0,05 mm
- 2-(N-pentil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 86-7°C/0,4 mm
- 2-(N-butyl-isobutiramido)-4-etiloxazol, p.e. 140°C/0,5 mm*
- 30 2-(N-isopropil-pentanamido)-4-metiloxazol, p.e. 77°C/0,3 mm
- 2-(N-butyl-dicloroacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 112-4°C/
0,8 mm

- 1 2-(N-p-clorobencil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 136°C/
0,7 mm
- 2-(N-hexil-propanamido)-4-metiloxazol, p.e. 106-8°C/1,0 mm
- 2-(N-butil-cloroacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 96-8°C/1,0 mm
- 5 2-(N-butil-isobutiramido)-4-metil-5-hidroxi-oxazol, ~~***~~
- (-)-2-(N-but-2-il-butanamido)-4-metiloxazol, p.e. 86-9°C/1,2 mm
- (+)-2-(N-but-2-il-butanamido)-4-metiloxazol, p.e. 85-8°C/1,5 mm
- 2-(N-butil-N-isobutiramido)-4-hidroxi-metiloxazol, p.e. 185°C/
0,3 mm^{*}
- 10 2-(N-ciclohexil-isobutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 108°C/
0,8 mm
- 2-(N-bencil-hexanamido)-4-metiloxazol, p.e. 144°C/0,6 mm
- 2-(N-butil-4-clorobutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 124-8°C/
1,2 mm
- 15 2-(N-prop-1-in-3-il-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 87°C/
0,5 mm
- 2-(N-butil-isobutiramido)-4-p-clorofeniloxazol, p.e. 200°C/
0,5 mm^{*}
- 2-(N-butil-isobutiramido)-5-metiloxazol, p.e. 100°C/0,1 mm^{*}
- 20 1-(4-metil-oxazol-2-il)-2-oxo-hexahidro-1H-azepina, p.e.
130°C/0,1 mm^{*}
- 2-(N-ciclopentil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.f. 73°C
- D(-)-2-(N-butil-2-metilbutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 88-
92°C/0,6 mm
- 25 L(+)-2-(N-butil-2-metilbutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 88-
91°C/0,6 mm
- 2-(N-butil-2-metilbutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 82-5°C/
0,2 mm
- 2-(N-butil-acetamido)-4-carbetoxi-oxazol, p.e. 170°C/0,1 mm^{*}
- 30 2-N-(butil-isobutiramido)-5-feniloxazol, p.e. 190°C/0,2 mm^{*}

- 1 2-[N-(3-carbetoxipropil)isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e.
122-5°C/0,4 mm
2-(N-cinamil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 152-156°C/
1,0 mm
- 5 2-[N-(4-metilbencil)isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e. 120-
4°C/0,3 mm
2-[N-(3-metilbencil)isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e. 118-
122°C/0,3 mm
2-(N-butil-heptanamido)-4-metiloxazol, p.e. 106-8°C/0,05 mm
- 10 2-(N-butil-ciclopentilacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 124-6°C/
0,8 mm
2-(N-ciclohexilmetil-isobutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 122-
4°C/0,8 mm
2-[N-(4-metoxibencil)isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e. 145-
8°C/0,4 mm
- 15 2-(N-butil-cinamamido)-4-metiloxazol, p.e. 200°C/0,2 mm
2-[N-(3-carboxipropil)octanamido]-4-metiloxazol, p.e. 200°C/
0,2 mm
2-[N-(3-carbetoxipropil)pentanamido]-4-metiloxazol, p.e. 142-
5°C/0,6 mm
- 20 2-[N-(3-cloropropil)pentanamido]-4-metiloxazol, p.e. 118-
122°C/0,7 mm
2-[N-(3-cloropropil)isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e. 99-
102°C/0,5 mm
- 25 2-(N-butil-but-2-enamido)-4-metiloxazol, p.e. 150°C/0,02 mm
2-(N-butil-isobutiramido)-5-etiloxazol, p.e. 70-72°C/0,2 mm
2-(N-butil-trifluoracetamido)-4-metiloxazol, p.e. 67-69°C/
0,8 mm
- 30 * Temperatura registrada en un baño de aire.

1 ** No se toma el punto de ebullición pero los datos del espectro de masas concuerdan con la estructura.

5 El microanálisis (C, H, N) para cada uno de los compuestos citados en los Ejemplos 45-171 era igual (dentro de los límites del error experimental) al resultado teórico esperado. Además, los espectros infrarrojo, ultravioleta y de resonancia magnética protónica concordaban con las estructuras atribuidas.

10 EJEMPLO 172

5-Hidroxi-2-(N-butil-isobutiramido)-4-metiloxazol

15 Se enfrían a 0°C, durante la adición de 16 g (0,023 moles) de ácido m-cloroperbenzoico, a lo largo de una hora, 15 g (0,067 moles) de 4-metil-2-(N-butil-isobutiramido)oxazol en 100 cc de cloruro de metileno seco. La mezcla se agita después a la temperatura ambiente durante 40 horas. El ácido m-cloroperbenzoico precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se recoge en 100 cc de éter y se agita con una solución acuosa de sulfito sódico al 5 % durante una hora. Después la fase orgánica se separa y se lava sucesivamente con carbonato sódico acuoso (dos veces) y agua y después se seca y evapora para dar 13,9 g de un aceite pardo.

25 Se disuelven 10 g del producto anterior en éter y se lavan dos veces con 25 cc cada vez de NaOH 1N. La fase acuosa enfriada se acidula con ácido clorhídrico 2N y se extrae con éter. La fase orgánica lavada (carbonato sódico acuoso y agua) se seca y evapora para dar 4,05 g de un aceite amarillo. Después el producto se cromatografía en una columna de alúmina (Brockman, grado II, 200 g). Por elución con ace-

30

1 tato de etilo se separan las impurezas menos polares mientras
que el producto (2,5 g) se eluye con una mezcla de metanol al
5 % en acetato de etilo.

Análisis para $C_{12}H_{20}N_2O_3$:

5 Calculado : C, 60,1; H, 8,4; N, 11,7 %

Encontrado: C, 59,8; H, 8,4; N, 11,7 %

El producto se caracteriza además por conversión en
su éter metílico con óxido de plata y yoduro de metilo en di-
metilformamida.

10 Análisis para $C_{13}H_{22}N_2O_3$:

Calculado : C, 61,5; H, 8,7; N, 11,0 %

Encontrado: C, 61,6; H, 8,8; N, 11,3 %

EJEMPLO 173

(a) 2-Isobutiramido-5-metiloxazol

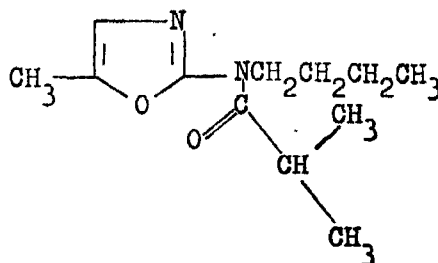
15 Se añaden 3,30 g (0,0336 moles) de 2-amino-5-metiloxa-
zol, preparado por el método de Berichte 95, 2419 (1962), a
40 ml de benceno seco y después se agregan 5,90 g (0,0372 mo-
les) de anhídrido isobutírico. La mezcla se calienta a refluj-
jo durante 3 horas. Después se añaden con precaución 5 ml de
20 metanol y 5 gotas de trietilamina y la mezcla se calienta du-
rante otros 30 minutos. Después la mezcla se enfría y se lava
dos veces con 20 ml de agua cada vez, tres veces con 25 ml
de carbonato sódico acuoso al 10 % y tres veces con 20 ml de
agua. Después la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico
25 y se evapora a presión reducida. El sólido se recristaliza en
hexano. Rendimiento = 1,44 g (25,5 %), p.f. 109-109,5°C.

Análisis para $C_8H_{12}N_2O_2$:

Calculado : C, 57,13; H, 7,19; N, 16,66; O, 19,02 %

30 Encontrado: C, 57,40; H, 7,20; N, 16,52; O, 19,07 %

1 (b) 2-(N-butyl-isobutiramido)-5-metiloxazol



Se disuelven 2,10 g (0,0124 moles) de 2-isobutiramido-5-metiloxazol, preparado como antes, en 10 ml de dimetilformamida seca y se enfría a menos de 5°C. A esta mezcla se añaden poco a poco 0,70 g (0,0145 moles) de hidruro sódico, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de la adición, la mezcla se agita durante otros 30 minutos a 5°C y después se deja calentar a la temperatura ambiente. Se añaden 5,0 g (0,0271 moles) de yodobutano. La mezcla se agita durante la noche, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte entre 50 ml de agua y 50 ml de éter. Después la fase orgánica se lava dos veces con 25 ml de HCl 2N, una vez con 25 ml de agua, tres veces con 25 ml cada vez de carbonato sódico acuoso al 10 % y tres veces con 25 ml de agua cada vez. Después la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión reducida. El residuo se destila en un aparato Kugelrohr, temperatura del baño de aire 100°C/0,1 mm. Rendimiento = 1,74 g (62 %).

10

15

20

25 Análisis para $C_{12}H_{20}N_2O_2$:
Calculado : C, 64,26; H, 8,98; N, 12,49 %
Encontrado: C, 64,08; H, 8,73; N, 12,21 %

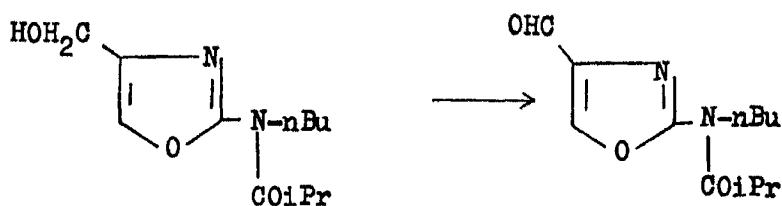
30

1

EJEMPLO 174

4-Formil-2-(N-butil-isobutiramido)oxazol

5



Se añaden 5 g (0,0206 moles) del alcohol a una solución agitada de 14,8 g de trióxido de cromo y 23,6 g de piridina en 600 cc de cloruro de metileno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos y después se filtra y evapora. Se añade éter al residuo y la mezcla se filtra de nuevo y evapora. El aceite pardo pálido resultante se destila a 150°C (baño de aire)/0,2 mm, en forma de aceite incoloro, 3,1 g, 63 %.

10

15

Análisis para $C_{12}H_{18}N_2O_3$:

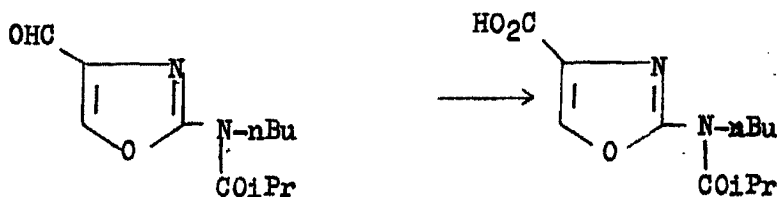
Calculado : C, 60,6; H, 7,6; N, 11,8 %

Encontrado: C, 60,4; H, 7,9; N, 11,55 %

EJEMPLO 175

4-Carboxi-2-(N-butil-isobutiramido)oxazol

20



25

Se agitan 3 g (0,0126 moles) del aldehido en 80 cc de una mezcla 9:1 de tetrahydrofurano y agua con 15 g de $Ag(II)O$, durante 15 horas. Después la solución se filtra y el residuo se lava con metanol.

30

A continuación se separan a vacío el tetrahydrofurano y el metanol y el residuo se disuelve en éter y se agita duran-

1 te una hora con HCl 2N.

Por separación de la capa etérea, secado y evaporación, se obtienen 1,5 g del ácido crudo que se destila a 180°C (baño de aire)/0,25 mm para dar 1,1 g (34 %) de un sólido cristalino. El ácido se recristaliza en hexano en forma de finas agujas blancas, p.f. 70-72°C.

Análisis para $C_{12}H_{18}N_2O_4$:

Calculado : C, 56,75; H, 7,1; N, 11,0 %

Encontrado: C, 56,8; H, 7,2; N, 10,8 %

10

EJEMPLO 176

5-(N-butil-trifluoracetamido)2-metiloxazol

15

Se disuelven 18,70 g (0,1085 moles) de 2-acetamido-N-butilacetamida, preparada por el método de J.A.C.S. 71, 2899 (1949), en 200 ml de cloroformo seco y se añaden gota a gota y agitando, bajo nitrógeno, 45,60 g (0,2170 moles) de anhídrido trifluoracético. Se desprende calor. La mezcla se agita durante 4 horas bajo nitrógeno y después se añaden poco a poco y agitando 50,0 g (0,4717 moles) de carbonato sódico anhidro sólido. Al cabo de 30 minutos, se separa por filtración el sólido y se lava dos veces con 25 ml de cloroformo seco. Los filtrados combinados se evaporan a presión reducida. Después se destila el aceite a vacío para dar 11,37 g (42 %) del producto deseado, p.e. 51-2°C/0,1 mm.

20

El producto es un aceite incoloro.

25

Análisis para $C_{10}H_{13}N_2O_2F_3$:

Calculado : C, 48,00; H, 5,24; N, 11,20; F, 22,78 %

Encontrado: C, 47,72; H, 5,08; N, 10,93; F, 22,62 %

EJEMPLO 177

30

(a) 2-Benzamido-N-bencil-N-metilpropanamida

Se disuelven 29,80 g (0,1283 moles) del éster ciano-

1 metílico de N-benzoilalanina, preparado por el método descri-
to en Bull. Soc. Chem. Fr. 3127 (1973), en 300 ml de acetato
de etilo y se añaden 31,10 g (0,2566 moles) de bencilmetil-
amina. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambien-
5 te durante 7 días y después la mezcla se lava seis veces con
50 ml cada vez de HCl 2N, una vez con 50 ml de agua, dos ve-
ces con 50 ml cada vez de carbonato sódico acuoso al 10 % y
finalmente tres veces con 50 ml de agua cada vez. La fase orgá-
nica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión
10 reducida para dar un aceite oscuro. Este se cromatografía so-
bre sílice empleando cloroformo para dar un material parcial-
mente purificado. Después este último se destila en un aparata
Kügelrohr con baño de aire a 230°C, presión 0,01 mm, para
dar un aceite amarillo pálido.

15 (b) 5-(N-Bencilmetilamino)-4-metil-2-feniloxazol

Se disuelven 8,0 g (0,0269 moles) de 2-benzamido-N-ben-
cil-N-metilpropanamida en 40 ml de cloroformo seco y se añaden
gota a gota y agitando, bajo nitrógeno, 17,0 g (0,0809
moles) de anhídrido trifluoracético. La mezcla se agita duran-
te 4 horas y después se añade poco a poco carbonato sódico
20 anhidro suficiente para neutralizar el ácido formado. El sólido
se separa por filtración y se lava dos veces con 10 ml cada
vez de cloroformo seco. Los filtrados combinados se evaporan
a presión reducida dando un aceite pardo que se extrae con
25 pentano caliente. La solución pentánica se evapora para dar
6,20 g (82,5 %) de un aceite amarillo. Los espectros IR y
RMN confirman la estructura.

30 (c) 5-(N-Metil-acetamido)-4-metil-2-feniloxazol

Se pesan 0,30 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón
y se añaden con precaución, bajo nitrógeno, 30 ml de anhí-

1 drido acético.

Se añaden 3,0 g (0,0167 moles) de 5-(N-bencilmetilamino)-4-metil-2-feniloxazol y la mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica durante 24 horas.

5 Se separa el catalizador por filtración y la mezcla se evapora a presión reducida. Una muestra se purifica por cromatografía preparativa en capa fina.

El espectro de masas indica que el ión de masa es 230 (valor correcto) y el diagrama de fragmentación concuerda con el producto correcto.

EJEMPLO 178

(a) 2-Acetamido-N-bencil-N-metilacetamida

15 Se disuelven 96,0 g (0,6148 moles) de éster cianometílico de N-acetilglicina, preparado por el método descrito en Roczniki, Chem. 34, 1488 (1960), en un litro de acetato de etilo caliente y se añaden con agitación, bajo nitrógeno, 225,0 g (1,8566 moles) de bencilmetilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida. El exceso de amina se separa por destilación a vacío y después el residuo se destila para dar 90,56 g de un aceite viscoso amarillo pálido (67 %), p.e. 160-165°C/0,05 mm.

(b) 5-(N-Bencilmetilamino)-2-metiloxazol

25 Se agitan bajo nitrógeno, a la temperatura ambiente, 10,0 g (0,0453 moles) de 2-acetamido-N-bencil-N-metilacetamida y se añaden rápidamente 33 ml de cloruro de fosforilo. La mezcla se agita durante 4 horas y después el exceso de reactivo se evapora a presión reducida. El aceite oscuro se disuelve después en una pequeña cantidad de cloroformo y se
30 agrega lentamente a una mezcla agitada de carbonato sódico

1 en hielo, asegurándose de que la mezcla permanece alcalina.
Después se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae
con más cloroformo. Los extractos combinados se evaporan para
dar un aceite oscuro. Este último se purifica por cromatografía
5 sobre alúmina y después se destila, p.e. 130°C/0,1 mm*.

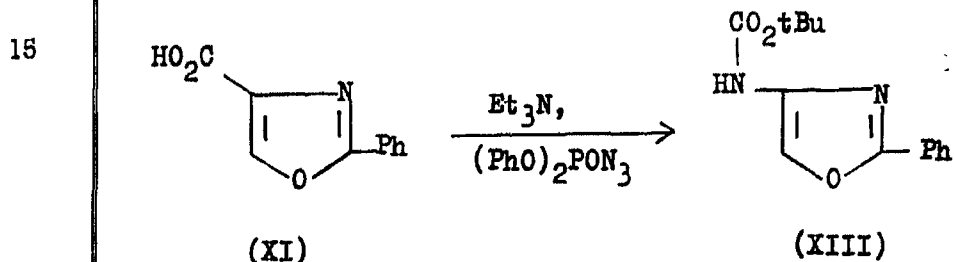
*
Temperatura del baño de aire.

(c) 5-(N-Metil-acetamido)-2-metiloxazol

Utilizando unas condiciones de reacción similares a las
descritas en el Ejemplo 177 (c), se prepara el compuesto del
10 título. La confirmación de su estructura se obtiene por evi-
dencia del espectro de masas.

EJEMPLO 179

(a) 4-(2-Feniloxazolil)carbamato de terc-butilo (XIII)



20 Se mezclan 9,45 g (0,05 moles) de ácido 2-feniloxazol-4-
carboxílico, preparado por el método de Cornforth y Cookson
[J.Chem.Soc. 1086 (1962)], 25 cc de dimetoxietano, 5,05 g
(0,05 moles) de trietilamina y 10 cc de terc-butanol y se
enfrian a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después se añaden
25 lentamente 10,75 cc (0,05 moles) de azida difenilfosfónica.
Cuando la adición es completa, la temperatura se eleva a 80°C
hasta que resulta evidente el desprendimiento de nitrógeno.
La temperatura se mantiene a 80-90°C durante 2,5 horas. Des-
pués se enfría la solución, se diluye con agua y se extrae en
30 acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con solución

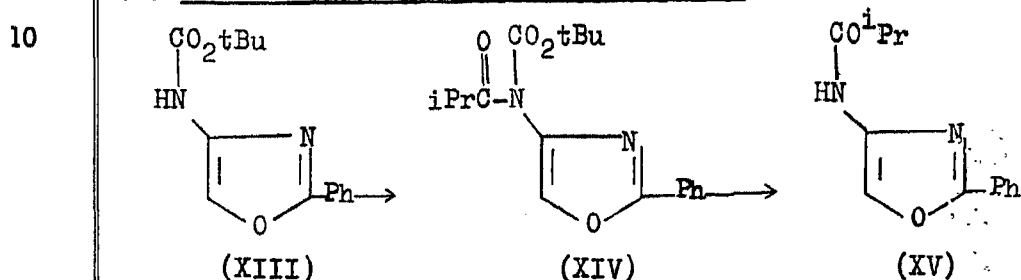
1 acuosa de carbonato sódico y agua y después se seca (Na_2SO_4)
y se evapora. El aceite pardo resultante se eluye a través
de una columna corta de alúmina neutra con éter. Por evapo-
5 ración del eluato se obtienen 5,3 g (44 %) de cristales blan-
cos, p.f. 121-125°C.

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$:

Calculado : C, 64,7; H, 6,2; N, 10,8 %

Encontrado: C, 64,7; H, 6,4; N, 10,7 %

(b) 2-Fenil-4-isobutiramido-oxazol (XV)



15 Se enfrían 5 g (0,019 moles) de (XIII) en 20 cc de dime-
tilformamida seca a 0°C, bajo nitrógeno. Después se añaden
lentamente 1 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico.
Después de otros 30 minutos a 0°C, se añaden gota a gota
20 2,5 g (1,8 cc, 0,0235 moles) de cloruro de isobutirilo. Se
continúa agitando durante una hora mientras la temperatura
asciende a 20°C. Después se agrega agua y el producto se ais-
la en éter. Por evaporación del extracto orgánico seco se
obtienen 5,8 g de un aceite que cristaliza al permanecer en
reposito. Una pequeña muestra cristalizada en éter de petróleo
25 (40-60°C) en forma de copos blancos funde a 72-80°C.

Se calientan a reflujo 5,5 g (0,166 moles) del carbamato
crudo (XIV) en 25 cc de metil-etil-cetona conteniendo 2,5 g
de yoduro de litio anhidro, durante 15 horas. Después el di-
solvente se separa a vacío y el aceite residual se reparte
30 entre éter y agua. La fase acuosa se acidula a pH 2 y después

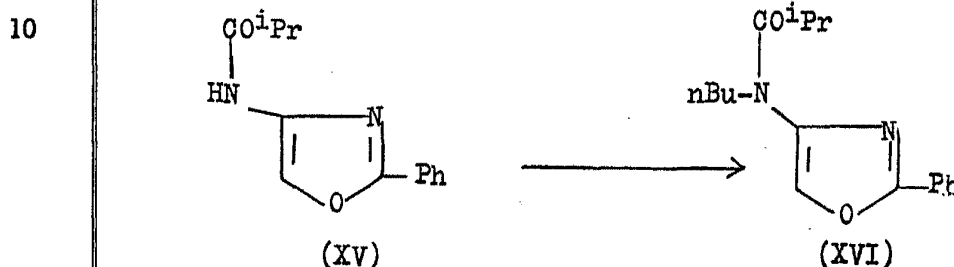
1 se separa la fase etérea, se seca y evapora. El aceite pardo
resultante se pasa por una columna de sílice con cloroformo.
Por evaporación del eluato se obtiene un sólido cristalino
que se separa de éter/éter de petróleo (40-60°C) como agujas
5 incoloras; 1,2 g, p.f. 142-143°C.

Análisis para $C_{13}H_{14}N_2O_2$:

Calculado : C, 67,9; H, 6,1; N, 12,2 %

Encontrado: C, 67,9; H, 6,1; N, 12,3 %

(c) 2-Fenil-4-(N-butil-isobutiramido)oxazol (XVI)



15 Se enfrían a 0°C 1,1 g (0,0048 moles) de (XV) en 20
cc de dimetilformamida seca y se añaden 0,25 g de una disper-
sión al 50 % de NaH. Al cabo de 30 minutos a 0°C, se añade
1 g (0,0052 moles) de yoduro de butilo. La temperatura ascien-
de a 20°C durante un periodo de 3 horas. Después se agrega
20 agua y el producto se aísla en éter. El extracto pardo pálido
se pasa por una corta columna de alúmina con éter y el eluato
inoloro se evapora a sequedad. El residuo se destila a 180°C
(baño de aire)/0,2 mm para dar XVI en forma de aceite incolo-
ro, 1,2 g, 88 %.

25

EJEMPLO 180-197

Utilizando unas condiciones de proceso análogas a las
descritas en el Ejemplo 1 (b), se preparan las siguientes
aminas:

30

2-propilamino-4-metiloxazol, p.e. 65-67°C/0,3 mm

2-terc-butilamino-4-metiloxazol, p.e. 44-48°C/0,3 mm

- 1 2-ciclopentilamino-4-metiloxazol, p.f. 67°C
2-s-butilamino-4-metiloxazol, p.e. 68-70°C/1,0 mm.
(+)2-s-butilamino-4-metiloxazol, p.e. 71-72°C/1,4 mm
(-)2-s-butilamino-4-metiloxazol, p.e. 68-70°C/1,2 mm
- 5 2-(4-metoxibencilamino)-4-metiloxazol, p.f. 94°C
2-ciclohexilmetilamino-4-metiloxazol, p.e. 110-113°C/0,8 mm
2-alilamino-4-metiloxazol, p.e. 62-64°C/0,4 mm
2-isopropilamino-4-metiloxazol, p.e. 66°C/0,1 mm
2-(2-metoxietilamino)-4-metiloxazol, p.e. 72-73°C/0,7 mm
- 10 2-(2-feniletilamino)-4-metiloxazol, p.e. 134°C/0,7 mm
2-(2-metil-butilamino)-4-metiloxazol, p.e. 101°C/2,5 mm
2-ciclohexilamino-4-metiloxazol, p.e. 112°C/2,0 mm
2-pentilamino-4-metiloxazol, p.e. 87°C/1,0 mm
2-(1-etilpropilamino)-4-metiloxazol, p.e. 65-66°C/0,2 mm
- 15 2-etilamino-4-metiloxazol, p.e. 85-90°C/8 mm
2-etilamino-4,5-dimetiloxazol, p.e. 57-59°C/0,2 mm.

EJEMPLOS 197 a 199

20 Por modificación apropiada de los materiales de partida y de las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 20, se preparan las siguientes amidas:

- 2-fenilacetamido-4-metiloxazol, p.f. 177°C
2-octanamido-4-metiloxazol, p.f. 61-63°C.

EJEMPLO 200

25 2-[N-(3-carboxipropil)-isobutiramido]-4-metiloxazol

30 Se disuelven 9,9 g (0,035 moles) de 2-[N-(3-carboxipropil)isobutiramido]-4-metiloxazol, preparado de forma similar a la descrita en el Ejemplo 44, en 100 ml de etanol y 35 ml de una solución 1N de NaOH y la solución se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. Se evapora la solución y el residuo se disuelve en agua, se lava con éter, se

1 acidula y se extrae con éter. El extracto se seca y evapora y el residuo se recristaliza en benceno-éter de petróleo para dar 5,1 g del producto, p.f. 81-82°C.

EJEMPLO 201

5 De forma análoga se prepara:
2-[N-(3-Carboxipropil)octanamido]-4-metiloxazol, p.e. 200°C/
0,2 mm.

10 Los siguientes Ejemplos 202-210 ilustran preparados farmacéuticos que contienen el compuesto activo 2-(N-butilisobutiramido)-4-metiloxazol.

EJEMPLO 202

Se preparan cápsulas de gelatina blanda empleando los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/ cápsula)</u>
15	
Compuesto activo	25
Hidroxianisol butilado, Farmacopea Británica	0,02
Aceite de coco fraccionado, C. Farmacopea Británica	<u>75.</u>
20	100,02

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina blanda, cuyos componentes principales son gelatina y glicerina.

EJEMPLO 203

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 202 a excepción de que se utiliza una cantidad idéntica de galato de propilo en lugar del hidroxianisol butilado como antioxidante.

EJEMPLO 204

30 Se preparan unas cápsulas de gelatina dura empleando los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/ cápsula)</u>
1	
	Compuesto activo 25
	Dióxido de silicio (pirolizado) 25
5	Lactosa 50
	Hidroxianisol butilado, Farmacopea Británica 0,02

El hidroxianisol butilado se disuelve en el ingrediente activo y la solución así formada se adsorbe sobre el dióxido de silicio (pirolizado). Después se agrega la lactosa y se combina la mezcla. Finalmente, la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura.

Alternativamente, la solución de hidroxianisol butilado y compuesto activo puede diluirse con un disolvente inerte, suspender la solución sobre el dióxido de silicio (pirolizado) y evaporar el disolvente inerte. Después se mezcla la lactosa y la mezcla se introduce en las cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 205

Se prepara una solución inyectable que contiene los siguientes compuestos:

20	Ingrediente activo 25 mg
	Cremophor EL 25 mg
	Etanol 25 mg
	Agua 25 mg
25	Hidroxianisol butilado, Farmacopea Británica 0,02 mg

El hidroxianisol butilado se disuelve en el ingrediente activo y el etanol, se añaden el agua y el Cremophol EL y la solución se esteriliza por filtración a través de un filtro a prueba de bacterias en envases estériles.

1

EJEMPLO 206

Se prepara un ungüento a partir de los siguientes ingredientes:

	Compuesto activo	1 % en peso
5	Hidroxianisol butilado, Farmacopea Británica	0,02 % en peso
	Parafina blanda blanca c.s.	100 %

El hidroxianisol se disuelve en la parafina fundida y después se añade el compuesto activo y se deja enfriar la mezcla.

10

EJEMPLO 207

Se prepara una crema tópica que contiene 0,5 % del compuesto, como sigue:

		<u>Gramos</u>
15	Compuesto activo	0,5
	Cetomacrogol 1000	2,8
	Alcohol cetoestearílico	11,2
	Parafina líquida	8,0
	Hidroxianisol butilado Farmacopea Británica	0,02
20	Agua destilada hasta	100,0

El compuesto se mezcla con el hidroxianisol y se suspende en la parafina líquida. Se añade el alcohol cetoestearílico y la mezcla se calienta a 70°C con agitación. Se disuelve el Cetomacrogol 1000 en 60 g de agua calentada a 70°C. Después se vierten el alcohol cetoestearílico y la mezcla de compuesto activo y parafina líquida en la solución acuosa de Cetomacrogol 1000 con agitación y se continúa agitando hasta que la crema está fría. Después la crema se lleva al peso deseado con agua y se pasa por un molino coloidal de acero inoxidable con una separación de 15/1000" (0,038 mm).

30

1

EJEMPLO 208

Se preparan supositorios conteniendo 25 y 50 mg del compuesto, como sigue:

5

Compuesto activo	2,5 g
Base de Henkel	97,5 g

10

El compuesto activo se mezcla con la base de Henkel que previamente se ha fundido empleando la menor cantidad posible de calor. Después la mezcla se vierte en moldes para supositorios de una capacidad nominal de 1 g o 2 g, a voluntad, para producir supositorios que contienen cada uno de ellos 25 mg o 50 mg del compuesto activo.

EJEMPLO 209

Se prepara un aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

15

	<u>Cantidad por ml</u>
Compuesto activo	10,00 mg
Propilenglicol	10,00 mg
Diclorotetrafluoretano (Propelente 114)	562,50 mg
Diclorodifluormetano (Propelente 12)	829,50 mg

20

El compuesto activo se mezcla con el propilenglicol y la mezcla se agrega al Propelente 114, se enfría la mezcla entre -15 y -20°C y se transfiere a un dispositivo llenador. Al mismo tiempo, se introduce en un segundo dispositivo llenador una mezcla de Propelentes 114 y 12, previamente enfriada entre -15 y -20°C. En un envase de acero inoxidable se introduce una cantidad medida de propelente procedente del segundo dispositivo llenador, seguida de la cantidad requerida de material procedente del primer dispositivo llenador. Después se ajustan las unidades de válvula y se unen al envase. Estas unidades de válvula pueden ir provistas de un dispositivo do-

25

30

1 sificador de manera que mediante un solo accionamiento de
la válvula se liberan aproximadamente 0,15 mg del compuesto
activo.

EJEMPLO 210

5 Se preparan tabletas utilizando los siguientes com-
ponentes:

	Compuesto activo	10,00 mg
	Celulosa microcristalina	250,00 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	25,00 mg
10	Estearato magnésico	3,00 mg
	Hidroxianisol butilado; Farmacopea Bri- tánica	0,002 mg

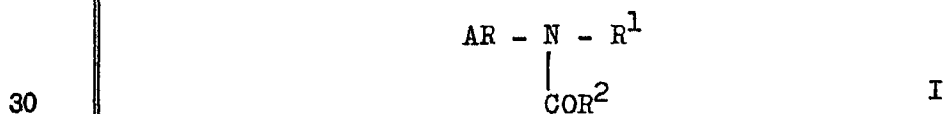
El hidroxianisol se disuelve en el compuesto activo
y la solución se absorbe sobre la celulosa microcristalina.
15 Esta se mezcla con almidón de carboximetilo sódico y des-
pués se mezcla el estearato magnésico. Finalmente, la mez-
cla se comprime para formar tabletas.

En los anteriores Ejemplos 202 a 210, el compuesto
activo líquido utilizado, de acuerdo con la invención, pue-
de ser sustituido total o parcialmente por otros compuestos
20 activos líquidos de fórmulas I o II. Si el compuesto activo
es un sólido, naturalmente habrá que realizar la modifica-
ción apropiada.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
25 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un nuevo deri-
vado de oxazol de fórmula I:



1 donde Ar representa un grupo oxazol opcionalmente sustitui-
do, estando unido el grupo acilamino $-NR^1COR^2$ a la posición
2, 4 o 5 del mismo; R^1 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqui-
nilo C_{3-6} , alcoxialquilo C_{2-6} , carboxialquilo C_{2-6} , haloal-
5 quilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil(C_{3-10})alquilo
(C_{1-6}), fenil-alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido o fe-
nil-alqueno(C_{2-6}) opcionalmente sustituido; y R^2 es alqui-
lo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo
 C_{3-10} , cicloalquil(C_{3-10})-alquilo(C_{1-6}), fenilo opcional-
10 mente sustituido, fenil-alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sus-
tituido o fenil-alqueno(C_{2-6}) opcionalmente sustituido;
o bien R^1 y R^2 unidos forman un anillo de lactama de 5 a 7
átomos en el anillo; cuyo procedimiento consiste en acilar
un compuesto de fórmula III:

15



III

20

donde Ar es el definido anteriormente y $R^{1'}$ es H o
 R^1 , en el caso en que $R^{1'}$ es H la acilación se realiza
con un haluro de ω -haloacilo, y ciclar el ω -haloacila-
mino-oxazol resultante para formar un compuesto de fór-
mula I donde R^1 y R^2 unidos forman un anillo de lactama
de 5 a 7 átomos de carbono.

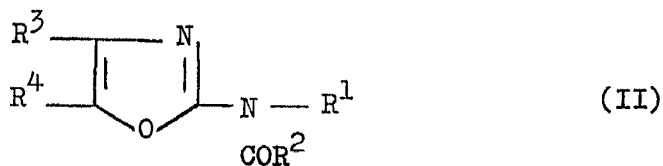
25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el núcleo de oxazol está sustituido en una o en las dos
posiciones disponibles con un grupo seleccionado entre for-
milo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} ,
cicloalquilo C_{3-10} , aciloxialquilo C_{3-6} o un grupo fenilo
opcionalmente sustituido.

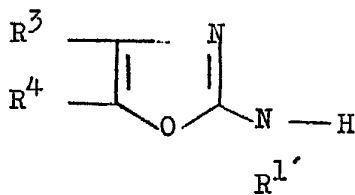
30

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o
2, donde el grupo acilamino $-NR^1COR^2$ en el compuesto de fór-
mula I está unido a la posición 2 del núcleo de oxazol.

1 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3 para
la preparación de un derivado de oxazol de fórmula II:



10 donde R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxilquilo
C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₆),
fenil-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido o fenil-alque
15 nilo-(C₂₋₆) opcionalmente sustituido; R² es alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, ciclo
alquil-(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₆), fenilo opcionalmente susti-
tuido, fenil-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido o fenil-
alqueno(C₃₋₆) opcionalmente sustituido; o bien R¹ y R²
20 unidos forman un anillo de lactama de 5 o 6 átomos en el an-
illo y donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alqui-
lo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, aciloxial-
quilo C₃₋₆ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; cuyo
procedimiento consiste en acilar un compuesto de fórmula:



30 donde R³ y R⁴ son los definidos anteriormente y R^{1'}
H o R¹, en el caso en que R^{1'} es H la acilación se rea-
liza con un haluro de ω-haloacilo, y ciclar el ω-haloacil-
amino-oxazol resultante para formar un compuesto de fórm-
ula II donde R¹ y R² unidos forman un anillo de lacta-
ma de 5 a 7 átomos de carbono.

- 1 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es alquilo C_{3-6} , por ejemplo n-butilo y n-propilo.
- 5 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es alquenoilo C_{3-4} .
7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es fenil-alquilo (C_{1-2}).
8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R^2 es fenilo.
- 10 9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R^2 es alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, n-propilo e isopropilo.
10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R^2 es cicloalquilo C_{3-5} .
- 15 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 y R^2 unidos forman un anillo de lactama de 5 átomos de carbono.
12. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde una o las dos posiciones disponibles del núcleo de oxazol está sustituida con un grupo metilo.
- 20 13. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde una o las dos posiciones disponibles en el núcleo de oxazol está sustituida con un grupo hidroximetilo.
- 25 14. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde el núcleo de oxazol, sin considerar el grupo acilamino, no contiene sustituyente.
- 30 15. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde R^1 es alquilo C_{3-6} , R^2 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo

1 C₃₋₅; R³ es metilo y R⁴ es hidrógeno.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 15, don
de R¹ es n-butilo y R² es isopropilo.

5 17. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE
OXAZOL.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y tres
páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 Diciembre de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30